

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.
Vol. 17, 1979, pp. 587–591

Quantitative Bestimmung der lokal im Zentralnervensystem synthetisierten Immunglobulin G-Fraktion des Liquors

Von H. Reiber

Neurochemisches Labor der Neurologischen Klinik und Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. H. Bauer), Universität Göttingen

(Eingegangen am 21. Dezember 1978, 3. April 1979)

Zusammenfassung: Für eine Gruppe von $n = 334$ Kontrollpersonen wurde der Normalbereich der Liquor/Serum-Quotienten von Immunglobulin G (IgG) und Albumin bestimmt. Der Korrelationskoeffizient zwischen den beiden Quotienten ist $r = 0,71$. Die Regressionsgerade ist $y = 0,41x + 0,00014$. Aus funktionellen und statistischen Gründen sollte die theoretische Gerade durch den Ursprung gehen. Entsprechend wird dann für das Datenkollektiv $y = 0,43x$ errechnet. Der Vertrauensbereich des IgG-Quotienten (y) für einen gegebenen Albumin-Quotienten (x) ist mit $\pm 2 s_{y,x} = \pm 0,001$ charakterisiert ($s_{y,x}$ = Streuung der y -Werte um die Regressionslinie). Diese Auswertung des IgG-Quotienten für den individuellen Albumin-Quotienten des jeweiligen Patienten ist die Basis für die empfindliche numerische Bestimmung der lokal im Zentralnervensystem synthetisierten pathologischen IgG-Fraktion (IgG_p):

$$\text{IgG}_p = \text{IgG}(\text{Liquor}) - (0,43 \frac{\text{Albumin}(\text{Liquor})}{\text{Albumin}(\text{Serum})} + 0,001) \cdot \text{IgG}(\text{Serum})$$

Dieses IgG_p stellt den Minimalwert des pathologischen Anteils an der IgG-Gesamtkonzentration des Liquors dar. Diese Bestimmung ist unabhängig von den bekannten Variablen, die die individuelle IgG-Konzentration (wie auch andere Proteinkonzentrationen) im Liquor beeinflussen wie z. B. Alter, Geschlecht, individueller Blut-Hirn-Schrankezustand, Entnahmenvolumen des Liquors sowie die Bestimmungsmethode der Proteine.

Durch den Vergleich mit anderen Auswerteverfahren für die lokale IgG-Synthese wird anhand statistischer und auch biochemischer Argumente ersichtlich, daß das berichtete System ein optimales Auswerteverfahren für das klinische Labor darstellt.

Calculation of the IgG fraction of cerebrospinal fluid locally synthesized in the central nervous system

Summary: The cerebrospinal fluid (CSF)/serum concentration ratios of immunoglobulin G and albumin were determined for a group of $n = 334$ control patients. The correlation coefficient relating the two quotients was $r = 0.71$. The regression line was found to be $y = 0.41x + 0.00014$. For statistical and functional reasons it is plausible that the theoretical line should go through the origin. The corresponding function would then be $y = 0.43x$.

The confidence range of the IgG quotient (y) for a given albumin quotient (x) is characterised by $\pm 2 s_{y,x} = \pm 0.001$ ($s_{y,x}$ is the standard deviation of the y values from the regression line). If the IgG quotient is evaluated for the individual albumin ratio of the patient, the following formula can be used for calculation of the locally synthesized concentration of pathological IgG (IgG_p) in CSF:

$$\text{IgG}_p = \text{IgG}(\text{CSF}) - (0.43 \frac{\text{Alb}(\text{CSF})}{\text{Alb}(\text{Serum})} + 0.001) \cdot \text{IgG}(\text{Serum})$$

This method of determination is independent of the variables which are known to influence the individual IgG concentration (and other protein concentrations) in CSF, e. g. age, sex, individual blood brain barrier condition, extraction volume of CSF and the method used for protein determination.

In comparison with other methods, particularly with respect to the statistics and biochemistry, the reported formula allows an optimal evaluation of pathological IgG values in CSF.

Einleitung

Die Bestimmung der Proteinfractionen im Liquor (CSF) dient vor allem der Differenzierung zwischen Blut-Hirn-Schrankdefekten und entzündlichen Prozessen mit lokaler Immunreaktion im Zentralnervensystem (ZNS). Veränderungen der Blut-Liquor-Schranke sind durch Veränderungen des Liquor/Serum-Verhältnisses der Proteinkonzentrationen charakterisierbar (1).

Einige neurologische Erkrankungen sind von einer zusätzlichen lokal im ZNS stattfindenden Synthese von Immunglobulin G begleitet (2). Dadurch setzt sich die im Liquor gemessene IgG-Konzentration aus einem Anteil, der aus dem Serum stammt und einem Anteil, der aus dem ZNS stammt, zusammen. Diese pathologischen IgG-Anteile im Liquor getrennt zu charakterisieren, ist von großem Interesse für die Diagnose verschiedener neurologischer Erkrankungen (1). Dabei ist es aber besonders wichtig, möglichst frühe Stadien erkennen zu können, d. h. bereits kleine Veränderungen der IgG-Konzentration adäquat zuordnen zu können.

Die absoluten IgG-Werte im Liquor von nicht-kranken Kontrollpersonen sind von Individuum zu Individuum um ein Vielfaches verschieden und sind von einer Reihe von Variablen wie Alter (3, 4), Geschlecht (4), Schrankencharakteristik (1), Entnahmenvolumen des Liquors (5) und auch von der Bestimmungsmethode abhängig.

Die Bildung des IgG/Albumin-Quotienten (3,6) im Liquor, des IgG/Gesamtprotein-Konzentrationsverhältnisses im Liquor oder die Bestimmung der Liquor/Serum-Gradienten von IgG und Albumin (1,7–9) wurde deshalb von verschiedenen Autoren benützt, um die Diagnostik zu verbessern. Spezielle Formeln zur Berechnung der lokalen IgG Synthese im ZNS wurden ebenfalls berichtet (1, 8, 10). Die für wissenschaftliche Zwecke befriedigendste Lösung wurde bislang von *Schliep & Felgenhauer* (1) dargestellt. Dabei wird mit den Serum/Liquor-Quotienten von Albumin und α_2 -Makroglobulin die Blut-Liquor-Schranke charakterisiert und darauf bezogen durch Vergleich von theoretisch zu erwartendem und tatsächlich gemessenem Wert des IgG Quotienten die lokale IgG Synthese bestimmt.

Für die klinische Routinediagnostik hat sich bei uns das erstmals von *Ganrot & Laurell* (7) benützte Schema durchgesetzt. Dabei wird der Liquor/Serum-Quotient von IgG als Funktion des Liquor/Serum-Quotienten von Albumin dargestellt. Der Albumin-Quotient ist allein ausreichend zur Charakterisierung der Blut-Liquor-Schranke; man erspart sich dadurch im Vergleich mit der Methodik von *Schliep & Felgenhauer* die Bestimmung eines weiteren Proteins in Liquor und Serum ohne Verlust an Information.

In Fortführung der Arbeiten von *Link & Tibbling* (8) und von *Eickhoff & Heipertz* (9) wurde in dieser Arbeit der Normalbereich durch eine größere Zahl von Referenz-

personen besser charakterisiert. Außerdem wurde auf der Basis dieser Normalwerte die pathologische lokale IgG-Synthese im ZNS numerisch so charakterisiert, daß die oben genannten Variablen weitgehend keinen Einfluß mehr auf die Bestimmung haben.

Die Qualität der verschiedenen in klinischen Labors üblichen Auswerteverfahren soll diskutiert werden.

Material und Methoden

Referenzpersonen

In der Zeit von 1977–1978 wurden von den Patienten der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Göttingen für eine Gruppe von $n = 334$ Personen die Liquor und Serumdaten als Referenzwerte klassifiziert, da der Verdacht auf eine neurologische Erkrankung nicht erhärtet werden konnte und die Liquordaten im Normbereich waren, d. h. Zellzahl bis $4 \cdot 10^6/l$, Gesamtprotein $< 500 \text{ mg/l}$, IgG $< 40 \text{ mg/l}$, Albumin $< 340 \text{ mg/l}$ neben einer unauffälligen Mastix-Kurve. Der Liquor wurde lumbal entnommen (etwa 5–7 ml).

Analysen

Die Gesamtprotein-Konzentration wurde nach *Lowry* (10) bestimmt. Als Richtigkeitskontrolle wurde die Protein-Standard Lösung (OTRH) von den Behringwerken und Q-PAK control for spinal fluid analyses der Fa. Hyland verwendet. Albumin und IgG wurden mit der radialen Immunodiffusion auf Partigen-Platten der Fa. Behringwerke bestimmt.

Auf jeder Platte wurden je drei Standards verschiedener Konzentrationen (Standard-Human-Serum, ORDT, und IgG-Standard, OTCM, von Behring) und je eine Kontrolle (Kontroll-Serum für Tri-Partigen und Fluinorm von Behring) zusammen mit acht Patientenproben gemessen. Für 135 Platten jeder Sorte (LC-Partigen für IgG und Albumin aus Liquor, Tri-Partigen für IgG und M-Partigen für Albumin aus Serum) wurde aus den Kontrollwerten die Richtigkeit ($VK < 5\%$) und aus den Standardwerten die von Tag zu Tag-Präzision ($VK < 8\%$) bestimmt. Im LC-Partigen System ergaben niedrigere Standardwerte, IgG = 12 mg/l und Albumin 50 mg/l , einen Variationskoeffizienten der von Tag zu Tag- (= von Platte zu Platte-) Präzision von 25 bzw. 30%. Konzentrationen in diesem Bereich kamen im vorliegenden Patientenkollektiv nicht vor. Damit sind die Variationskoeffizienten der höheren Standardwert-Konzentrationen ($< 8\%$) relevant.

Auswertungen

Die statistische Korrelation der Quotienten $y = \text{IgG (Liquor)}/\text{IgG (Serum)}$ und $x = \text{Albumin (Liquor)}/\text{Albumin (Serum)}$ wird durch eine lineare Regression durchgeführt. Der Vertrauensbereich von y für ein gegebenes x ist als $\pm 2s_{y,x}$ angegeben, wobei

diese Streuung um die Regressionslinie mit $s_{y,x} = \sqrt{(y_i - y'_i)^2/n-2}$

und $y'_i = a + bx_i$ errechnet wird (11). y_i und x_i sind dabei die Quotienten eines fiktiven Patienten i .

Ergebnisse

Charakterisierung des Normalbereiches

Die Liquor/Serum-Konzentrationsquotienten von IgG (y) und von Albumin (x) wurden für das Kollektiv von $n = 334$ Referenzpersonen in Abbildung 1 dargestellt. Für die Regressionsgerade ist die Gleichung $y = 0,00014 + 0,41 x$ mit einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,71$ bestimmt worden. Die Standardabweichung eines y -Wertes von der Regressionslinie für ein gegebenes x ist $s_{y,x} = 0,00049$. Das Kollektiv der Daten in Abbildung 1 hat

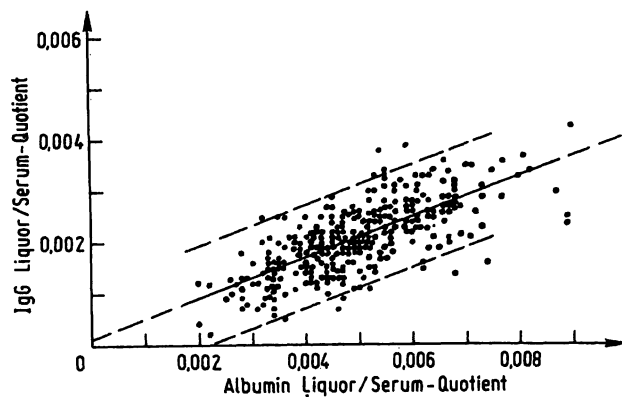


Abb. 1. Liquor/Serum-Quotienten von Immunglobulin G und Albumin von Referenzpersonen.

Die Konzentrationen von IgG und Albumin wurden im Liquor und im Serum mittels radialer Immunodiffusion bestimmt und daraus die Quotienten $y = \text{IgG (Liquor)}/\text{IgG (Serum)}$ und $x = \text{Albumin (Liquor)}/\text{Albumin (Serum)}$ gebildet. Die Regressionsgerade $y = 0,41x + 0,00014$ und der Vertrauensbereich $\pm 2s_{y,x} = 0,001$ sind dargestellt im Gültigkeitsbereich $0,0018 < x < 0,0074$.

die unabhängigen Mittelwerte mit Standardabweichung $\bar{x} = 0,0046 \pm 0,0014$ und $\bar{y} = 0,0020 \pm 0,00075$. Diese Werte werden hier lediglich zur Bestimmung des Gültigkeitsbereiches für y mit $\bar{x} \pm 2s$ verwendet.

Die Funktion der Regressionsgeraden kann aus statistischen und auch aus theoretischen Gründen zur folgenden Gleichung vereinfacht werden: $y = \bar{y}/\bar{x} \cdot x = 0,43 x$. Diese Vereinfachung ist naheliegend, da eine Blut-Liquor-Schranke, die kein Albumin passieren lassen würde, auch das größere Molekül IgG nicht passieren lassen könnte (1). Dadurch muß die Gerade durch den Ursprung gehen, was auch durch die statistische Auswertung unserer Daten bestätigt wird (Abb. 1).

Der Normalbereich der Liquor/Serum Quotienten von IgG und Albumin ist deshalb mit $y \pm 2s_{y,x} = 0,43 x \pm 0,001$, gültig in den Grenzen $0,0018 < x < 0,0074$, charakterisiert. Für dasselbe Patientenkollektiv wurde zum Vergleich auch die absolute IgG-Konzentration im Liquor mit der absoluten Albumin-Konzentration im Liquor korreliert. Dafür ergibt sich eine Regressionslinie mit der Gleichung $[\text{IgG}] = 3,8 + 0,1 [\text{Albumin}]$ (in mg/l) und dem Korrelationskoeffizienten $r = 0,63$. Diese Regressionsgerade braucht nicht durch den Ursprung zu gehen, da kein erkennbarer funktioneller Zusammenhang zwischen der Albumin- und der IgG-Konzentration im Serum – und damit auch nicht im Liquor – besteht. Als zugehörige Mittelwerte mit Standardabweichung wurden für das gesamte Kollektiv im Liquor $[\text{IgG}] = 23,4 \pm 8 \text{ mg/l}$ und $[\text{Albumin}] = 240 \pm 48 \text{ mg/l}$ bestimmt; entsprechend wurde für Serum $[\text{IgG}] = 11,4 \pm 3,0 \text{ g/l}$ und $[\text{Albumin}] = 40,6 \pm 6,1 \text{ g/l}$ errechnet.

Berechnung des lokal synthetisierten IgG-Anteiles

In Abb. 2 sind die Daten des fiktiven Patienten i durch die Quotienten x_i und y_i charakterisiert. Die minimale

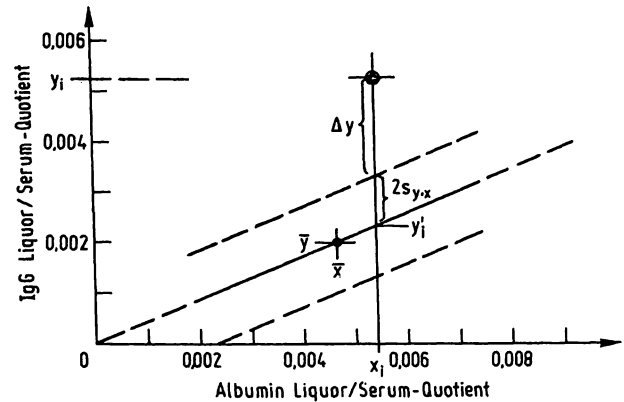


Abb. 2. Schema der Liquor/Serum-Quotienten zur Bestimmung des lokal im Zentralnervensystem synthetisierten Immunglobulin G Anteiles des Liquors.

Die empirische Funktion $y = 0,41 x + 0,00014$ (Abb. 1) wurde durch die theoretisch zu begründende Näherung $y = 0,43 x$ ersetzt. Der Vertrauensbereich ist $\pm 2s_{y,x} = 0,001$. $\Delta y = \text{IgG}_p/\text{IgG (Serum)}$ charakterisiert den pathologischen Anteil am IgG-Quotienten durch das im Zentralnervensystem synthetisierte IgG. \bar{y} und \bar{x} sind die Mittelwerte des gesamten Kollektivs, $s_{y \cdot x}$ ist die Streuung des y -Wertes um die Regressionsgerade an der Stelle x ; y_i und x_i sind die Daten eines fiktiven Patienten i.

im Zentralnervensystem synthetisierte pathologische Konzentration IgG_p ist aus der Differenz zwischen dem gemessenen Wert des Quotienten y_i und dem für das gemessene x_i errechneten theoretischen Wert $y'_i + 2s_{y,x}$ zu bestimmen (Abb. 2). Mit $y_i = (y'_i + 2s_{y,x}) + \Delta y$ und $\Delta y = \text{IgG}_p/\text{IgG (Serum)}$ ist

$$\Delta y = \text{IgG}_p/\text{IgG (Serum)} = y_i - (y'_i + 2s + 2s_{y,x}) \quad \text{Gl. (1)}$$

Dabei ist $y_i = \text{IgG (Liquor)}/\text{IgG (Serum)}$, $x_i = \text{Albumin (Liquor)}/\text{Albumin (Serum)}$ und $y_i = 0,43 x_i$ sowie $2s_{y,x} = 0,001$.

IgG (Liquor) , IgG (Serum) , Albumin (Liquor) und Albumin (Serum) sind die im Liquor und im Serum gemessenen Konzentrationen.

Damit ergibt sich aus der Gleichung (1) durch Einsetzen und Umformen die Gleichung (2):

$$\text{IgG}_p =$$

$$\text{IgG (Liquor)} - \left(0,43 \frac{\text{Alb (Liquor)}}{\text{Alb (Serum)}} + 0,001\right) \cdot \text{IgG (Serum)} \quad \text{Gl. (2)}$$

Nach dieser Formel wird der minimale Konzentrationsanteil im Liquor für das lokal im Zentralnervensystem synthetisierte pathologische Immunglobulin G (IgG_p) errechnet. Für alle positiven IgG_p -Werte (≥ 0) ist, bedingt durch die Darstellung des Referenzbereiches ($\pm 2s_{y,x}$), die Wahrscheinlichkeit $> 96\%$ für eine pathologische Ursache. Diese Gleichung ist nur gültig für den Bereich normaler Albumin-Quotienten $0,0018 < x < 0,0074$. Bei Albuminquotienten, die auf eine Blut-Liquor-Schrankenstörung hinweisen ($x > 0,0074$), muß eine andere noch zu berichtende IgG-Verteilung berücksichtigt werden. Die diagnostische Bedeutung der vorliegenden Formel wird da-

durch aber nicht eingeschränkt, da gerade die Diagnose des beginnenden entzündlichen Prozesses ohne Störung der Blut-Liquor-Schranke (z.B. bei multipler Sklerose) von Interesse ist.

Diskussion

Aufgrund zahlreicher Arbeiten (1,7,8,9,12) ist die Zuordnung der lokalen IgG-Synthese im Zentralnervensystem zu bestimmten neurologischen Erkrankungen statistisch abgesichert. Es wurde aber in den dabei benutzten Auswerteverfahren die mögliche, hier aufgezeigte Differenzierung zwischen einem pathologischen und einem normalen Wert nicht verwendet.

Die absoluten IgG-Werte im Liquor sind aufgrund der in der Einleitung genannten Variablen sehr starken Schwankungen unterworfen. Dies zeigt auch der Vertrauensbereich beim Mittelwert unseres Patientenkollektives [IgG] $\pm 70\%$. Eine der möglichen Relativierungen des IgG-Wertes ist die Bildung des Liquor-Quotienten IgG/Albumin (3, 6).

In Übereinstimmung mit anderen Autoren ist eine Korrelation der IgG-Werte mit den Albuminwerten im Liquor erstaunlich gut: $r = 0,63$ und z.B. $r = 0,59$ aus (3). Der Vertrauensbereich beim Mittelwert (Streuung um die Regressionsgerade) ist dabei $\pm 50\%$.

Werden nun aber die Liquor/Serum-Quotienten von IgG und Albumin miteinander korreliert, so erhält man einen verbesserten Korrelationskoeffizienten mit $r = 0,71$, wobei allerdings die Streuung um die Regressionsgerade im Vergleich mit den korrelierten Absolutwerten nicht mehr verbessert wird ($\pm 49\%$).

Patienten, die aufgrund einer relativ niedrigen Albuminkonzentration im Serum auch eine niedrige Albuminkonzentration im Liquor haben, werden aufgrund des Liquorquotienten IgG/Albumin oft falsch positiv bezüglich einer lokalen IgG-Synthese eingeordnet, obwohl sie eventuell sogar eine Schrankenstörung haben können. Die Zahl dieser aufgrund unserer Beobachtungen nicht seltenen Fälle werden durch die Liquor/Serum-Quotientenbildung drastisch reduziert. Die Darstellung des Normalbereiches durch die Liquor/Serum-Quotienten von IgG und Albumin im Schema der Abbildung 2, die auf *Ganrot & Laurell* (7) zurückgeht, ist also aus den oben genannten statistischen Gründen optimal.

Soll nun aufgrund eines solchen in Abbildung 1 und 2 dargestellten Datenkollektives numerisch eine pathologische Abweichung in y-Richtung analysiert werden, so gibt es drei praktizierte Möglichkeiten:

1. Abweichung vom Mittelwert \bar{y} des gesamten Kollektives,

2. Abweichung vom Quotienten \bar{y}/\bar{x} oder

3. Abweichung vom y' -Wert an der Stelle x_1 (Abb. 2).

Von diesen praktizierten Möglichkeiten ist die dritte die exakteste. Die 3. Methode hat gegenüber der 1. Methode den Vorteil, daß die Streuung um die Regressionslinie ($s_{y,x} = \pm 0,00049$) aus theoretischen Gründen kleiner/gleich sein muß als die Standardabweichung für das gesamte Kollektiv ($s_y = \pm 0,00075$). Dies ist im Prinzip der systematische Fehler, den *Tourtellotte et al.* (12) in ihrer Formel für die lokale IgG-Synthese im ZNS begehen. Neben der geringeren Empfindlichkeit seines Auswerteverfahrens sind auch falsch negative Diagnosen bei Patienten mit niedrigem Albuminquotienten (d.h. hoher Schrankendichte) begünstigt.

Wird entsprechend der 2. Methode die Darstellung des Quotienten \bar{y}/\bar{x} gewählt, wie z.B. *Link & Tibbling* (8) in ihrem sogenannten IgG-Index, so wird ebenfalls ein systematischer Fehler für die obere Grenze des Vertrauensbereiches eingebaut: Ein Punkt auf der oberen Grenze des Vertrauensbereiches (Abb. 1 oder 2) hat für einen niedrigen x-Wert eine größere Steigung als für einen großen x-Wert. Dies führt dazu, daß in diesem System für niedrige Albuminquotienten leicht falsch positive Werte für die IgG Erhöhung gefunden werden (gerade umgekehrt wie bei *Tourtellotte et al.*). Dadurch muß in dem Auswerteverfahren von *Link* (8) dem unterschiedlichen nichtpathologischen (z.B. altersabhängigen) Schranken-zustand zusätzlich Rechnung getragen werden. Werden nach *Delpech & Lichtblau* (6) anstelle der Liquor/Serum-Quotienten die funktionell nicht begründeten IgG/Albumin-Quotienten von Liquor und Serum gegeneinander aufgetragen, so treffen diese oben genannten Fehlermöglichkeiten ebenfalls zu. Zusätzlich ist dabei noch der Nachteil zu nennen, daß die Schrankenstörung in diesem Schema nicht darzustellen ist (9).

Diese Argumente zeigen, daß nur dann, wenn y für ein bestimmtes x_1 ausgewertet wird, der Vorteil des Schemas in Abbildung 2 erhalten bleibt: die Unabhängigkeit von allen Einflüssen die

a) eine für alle Proteine proportionale Änderung der Schrankenpassage (z.B. durch Alter und Geschlecht) bewirken oder

b) eine proportionale Verdünnung der Liquorproteine verursachen (großes Entnahmevervolumen oder cisternale Liquorabnahme).

Damit stellt die in Gleichung (2) angegebene Formel für die Berechnung des lokal im ZNS synthetisierten Beitrags zur IgG Konzentration im Liquor durch ihre Signifikanz und allgemeine Anwendbarkeit ein optimales Auswerteverfahren dar.

Literatur

1. Schliep, G. & Felgenhauer, K. (1978), *J. Neurol.* **218**, 77–96.
2. Frick, E. & Scheid-Seydel, L. (1958), *Klin. Wochenschr.* **36**, 857–863.
3. Bernhardt, W. & Weisner, B. (1978) *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **16**, 435–439.
4. Breebart, K., Becker, H. & Jongbloed, F. A. (1978), *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **16**, 561–565.
5. Alling, C. private Mitteilung.
6. Delpech, B. & Lichtblau, E. (1972), *Clin. Chim. Acta* **37**, 15–23.
7. Ganrot, K. & Laurell, C.-B. (1974), *Clin. Chem.* **20**, 571–573.
8. Link, H. & Tibbling, G. (1977), *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **37**, 397–401.
9. Eickhoff, K. & Heipertz, R. (1977), *Acta Neurol. Scand.* **56**, 475–482.
10. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. & Randall, R. J., (1951), *J. Biol. Chem.* **193**, 265–275.
11. Richterich, R. & Colombo, J. P. (1978), *Klinische Chemie*, Karger-Verlag 4. Aufl.
12. Tourtellotte, W. W., Haerer, A. F., Fleming, J. O., Murthy, K. N., Levy, J. & Brandis, D. W. (1975), *Transact. Am. Neurol. Ass.* **100**, 250–252.

Dr. H. Reiber
Neurochemisches Labor
der Neurolog. Klinik
Robert-Koch-Str. 40
D-3400 Göttingen

Die Proteinchemie der letzten 25 Jahre hat Beckman mitgeprägt

Da führt kein Weg daran vorbei: Alle neuen Erkenntnisse in der Proteinchemie sind untrennbar mit dem Einsatz von Beckman-Geräten und -Technologien verbunden!

- Die erste, elektrisch angetriebene, analytische Ultrazentrifuge Modell E von Beckman gehörte in den 50er Jahren zur Grundausrüstung des Proteinforschers.
- Mit der Beckman-Papier-Elektrophorese wurden zur gleichen Zeit Serumproteine in der klinischen Routine untersucht.
- Präparative Beckman-Ultrazentrifugen sind seit mehr als 30 Jahren in Forschung und Routine ein Begriff. Und eine Präparation von Protein ohne Zentrifugation ist unmöglich.
- Beckman-Aminosäure-Analysatoren und Beckman-Sequencer nach Edman erforschten in den 60er Jahren die Struktur der Proteine durch Sequenzanalyse.
- Die Beckman-Mikrozonentechnik auf Cellulose-Acetat-Folien trug entscheidend zur Verbesserung der Elektrophorese bei.
- Und heute bieten wir ein hochmodernes, ausgereiftes Zentrifugen-Programm; unser Elektrophorese-System wird allen Anforderungen der Routine und Forschung gerecht und als Schritt in die Zukunft gilt schon jetzt das Beckman-Immun-Chemie System (ICS), die kinetische Nephelometrie zur spezifischen Proteinbestimmung.

IGA 5-260 MG/DL

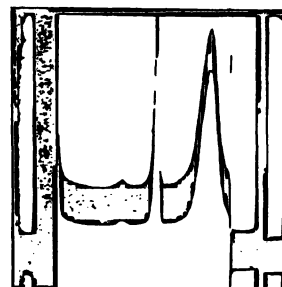
Spezifische Proteinbestimmung
Kinetische Nephelometrie
Beckman-Immun-Chemie-System (1979)

Dem Analytiker, der Antigen-Antikörper-Reaktionen und andere Fällungen in der klinischen Routine und in der biochemischen Forschung quantitativ vermessen muß, liefert das *Immun-Chemie-System* zuverlässige Ergebnisse in 60 Sekunden mit der Ausbaufähigkeit zur Vollautomation. Das geschieht

- ohne Blindwertbestimmungen,
- ohne unspezifische Nebenreaktionen,
- ohne falsche Ergebnisse durch Antigen-Überschuß bei der Verwendung von Beckman-Reagenzien,
- ohne Doppelbestimmungen bei der Verwendung von Beckman-Reagenzien,



Beckman geht neue Wege in der klinischen Chemie



Makroglobulinämie Waldenström
Beckman-Ultrazentrifuge Modell E (1954)

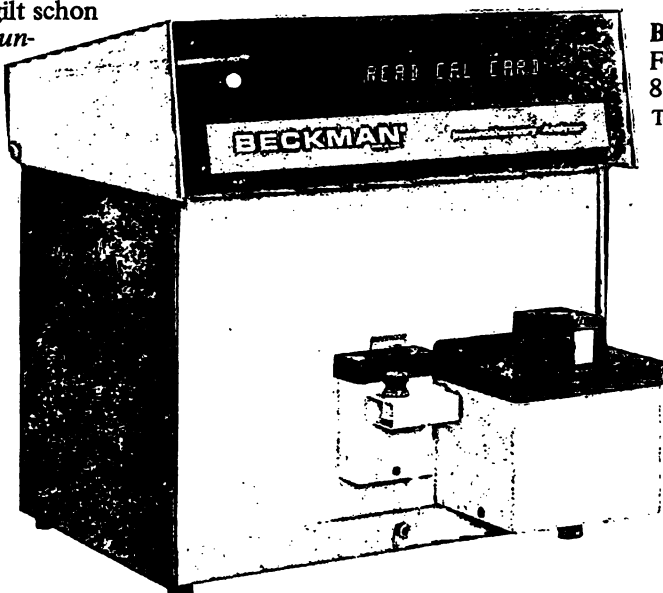
- ohne Variations-Koeffizienten größer als 5% bei der Verwendung von Beckman-Reagenzien,
- ohne Kalibrationskurve bei der Verwendung von Beckman-Reagenzien,
- ohne Instrumentenbedienung und deshalb ohne Bedienungsfehler,
- ohne Festlegung auf spezielle Chemikalien und
- ohne Vorreinigung bei für das Auge klaren Proben oder Chemikalien.

Folgende Reagenzien stehen zur Verfügung:

IgG, IGA, IgM, C3, AAT, Properdin Faktor B, C4, Albumin, Haptoglobin, Transferrin, Ceruloplasmin, Alpha-2-Makroglobulin, Orosomucoid, CRP, Antithrombin III, Total-Protein und für das Qualitäts-Kontrollprogramm ein speziell entwickeltes ICS-Kontrollserum.

Beckman Instruments GmbH
Frankfurter Ring 115,
8000 München 40
Tel. 089/38871

Technische Büros:
Berlin, Tel.: 312 10 35
Hannover (Büro Nord), Tel.: 66 20 91
Düsseldorf, Tel.: 21 20 15
Frankfurt, Tel.: (06103) 610 03
Stuttgart, Tel.: 72 20 65
München, Tel.: 88 50 35



BECKMAN

Wußten Sie schon...

daß bei
ORTHO® DIAGNOSTICS ein
umfassendes Programm an
Reagenzien für die Qualitätskontrolle
im medizinischen Laboratorium für Sie bereitsteht?

„Der Patient in der Ampulle“

Normal und Abnormal Control Serum
für Präzisions- und Richtigkeitskontrolle
Kinetic Test Control Set I, II, III
Automated Reference Serum
Control Urine I und II
RIA Control I bis VI
Elevated Lipids Control Serum
Elevated Bilirubin Control Serum
CK Isoenzyme Control Serum
Toxicology Control Urine Proficiency
Toxicology Control Serum
Anticonvulsant Control Serum

**Problembezogene Human-
seren für die wirklichkeitsnahe
Qualitätskontrolle in jedem
Bereich der medizinischen
Labordiagnostik.**



ORTHO DIAGNOSTICS GMBH

HansaHaus · Postfach 104345 · 69 Heidelberg